

REFERENCE NO.

7

**In re application f: Tony Wai-Chiu So et al.
Application No.: 09/673,872
Filing Date: December 4, 2000
Attorney Docket No.: 021706-000800US**

TRICHOCOGENOUS AND HAIR-TONIC AGENT**Publication Number:** 01-068309 (JP 1068309 A) , March 14, 1989**Inventors:**

- CHIBA TADAHIRO
- MIYAZAWA KIYOSHI
- ISHINO AKIHIRO

Applicants

- SHISEIDO CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 62-225799 (JP 87225799) , September 09, 1987**International Class (IPC Edition 4):**

- A61K-007/06

JAPIO Class:

- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

JAPIO Keywords:

- R019 (AEROSOLS)

Abstract:

PURPOSE: To obtain a trichogenous and hair-tonic agent having remarkably improved trichogenous and hair-tonic effect, by combining minoxidil with an anionic surfactant and/or a surfactant containing N in the molecule except for anionic surfactant.

CONSTITUTION: The objective trichogenous and hair-tonic agent contains (A) minoxidil (2,4-diamino-6-piperidinopyrimidine-3-oxide (an oral remedy for hypertension taking advantage of its remarkable vasodilating effect and causing hypertrichosis as a side effect)) and (B) (B₁) one or more anionic surfactant (e.g. sodium dodecylsulfate) and/or (B₂) one or more surfactant having N in the molecule except for anionic surfactant (e.g. dodecyldimethylamine oxide). (From: *Patent Abstracts of Japan*, Section: C, Section No. 609, Vol. 13, No. 273, Pg. 82, June 22, 1989)

JAPIO

© 2003 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.
Dialog® File Number 347 Accession Number 2770709

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭64-68309

⑤Int.Cl.¹

A 61 K 7/06

識別記号

庁内整理番号

7430-4C

⑥公開 昭和64年(1989)3月14日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑦発明の名称 発毛、養毛促進剤

⑧特 願 昭62-225799

⑨出 願 昭62(1987)9月9日

⑩発明者 千葉 忠弘 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑪発明者 宮沢 清 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑫発明者 石野 章博 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑬出願人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

明細書

1. 発明の名称

発毛、養毛促進剤

2. 特許請求の範囲

2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドと、アニオン性界面活性剤の一種又は二種以上及びノ又はアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、養毛促進剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は公知化合物である2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドとある種の界面活性剤を組み合わせ、発毛、養毛促進剤として用いることに関する。更に詳しくは、2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドと、アニオン性界面活性剤の一種又は二種以上及びノ又はアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種

又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、養毛促進剤に関する。本発明は、医薬品或は化粧品分野において利用される。

【従来の技術】

2,4-ジアミノ-6-ビペリジノピリミジン-3-オキサイドは一般名でミノキシジルと称される(以下、ミノキシジルと称す)化合物で、その著しい血管拡張作用のため、内服による高血圧治療剤として用いられているが、副作用として多毛症現象が生ずることが知られている。

この知見に基づいて、ミノキシジルを外用局所適用することにより脱毛の治療に効果のあることが報告されている[ジャーナル・ロイヤル・ソサイエティー・オブ・メディスン(J.ROYAL.Soc.Med.)、75、963(1982)；ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル(British Med.J.)、287、1015(1983)；ジャーナル・オブ・インベスティゲイション・ダーマトロジー(J.Invest.Dermatol.)、82、515(1984)；ジャーナル・オブ・インベスティゲイション・ダーマトロジー、82、90(1984)、他]。

又、ミノキシジルと甲状腺ホルモン(特開昭61-165311号)、ミノキシジルと抗アンドロジエン剤(特開昭61-165312号)などの組み合わせで、これらを整毛成分として含有する整毛化粧料が開示されている。

[発明が解決しようとする問題点]

しかし、これらのいずれの場合でも発毛、整毛促進効果は十分とはいせず、更に、発毛、整毛促進効果の優れた製剤の開発が望まれていた。

[問題点を解決するための手段]

本発明者らは、更に発毛、整毛促進効果の高いミノキシジル製剤を得るべく鋭意研究を続けた結果、ミノキシジルとアニオン性界面活性剤の一種又は二種以上及び／又はアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種又は二種以上とを配合することにより、発毛、整毛促進効果が飛躍的に増大することを発見した。本発明は、この知見に基づく。

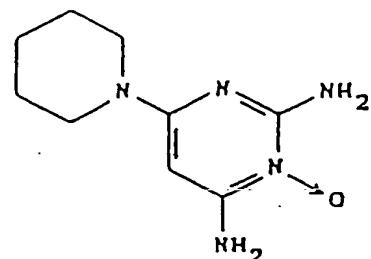
すなわち、本発明は、ミノキシジルとアニオン性界面活性剤の一種又は二種以上及び／又はアニ

オン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、整毛促進剤である。

本発明品は、特に発毛、整毛促進に優れ、医薬品、化粧料の分野で有用である。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明に使用するミノキシジルは高血圧治療剤として公知の物質であり、次式で示される化合物である。



ミノキシジルの配合量は、0.001～10重量% (以下、%は重量%を表す) 程度である。発毛、整毛促進剤として使用する場合、配合量は多い程発毛、整毛促進効果は大であるが、多量に用いられた時の副作用の発現等を考えて10%以下が好ましい。より好ましくは0.01～7%である。

本発明で用いられるアニオン性界面活性剤としては、カルボン酸基、スルホン酸基、硫酸エステル基、リン酸エステル基を分子内に一種又は二種以上有するアニオン性界面活性剤が挙げられる。カルボン酸基を有するものとしては脂肪酸セッケン、エーテルカルボン酸及びその塩、アミノ酸と脂肪酸の縮合物等のカルボン酸塩等を、又、スルホン酸基を有するものとしては、アルキルスルホン酸塩、スルホコハク酸、エステルスルホン酸塩、アルキルアリル及びアルキルナフタレンスルホン酸塩、N-アシルスルホン酸塩、ホルマリン縮合系スルホン酸塩等を、硫酸エステル基を有するものとしては、硫酸化油、エステル硫酸塩、アルキル硫酸塩、エーテル硫酸塩、アルキルアリル

エーテル硫酸塩、アミド硫酸塩等を、リン酸エステル基を、有するものとしては、アルキルリン酸塩、アミドリン酸塩、エーテルリン酸塩、アルキルアリルエーテルリン酸塩を挙げることができる。これらの中から一種又は二種以上が任意に選択される。

又、本発明に用いられる分子内に窒素原子を有する界面活性剤としては、窒素原子を分子内に有する両性界面活性剤、半極性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤等を挙げることができる。両性界面活性剤としては、カルボキシベタイン、スルホベタイン、アミノカルボン酸塩、イミダゾリン誘導体等を、半極性界面活性剤としては、アミンオキサイド等を、非イオン性界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルカノールアミンのエステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等を、カチオン性界面活性剤としては、脂肪酸アミン塩、アルキル四级アンモニウム塩、芳香族四级アンモニウム塩、ビリジウム塩、

イミダゾリウム塩等を挙げることができる。これらの中から一種又は二種以上が任意に選択される。

アニオン性界面活性剤と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤とは、単独でも或は混合して用いても良いが、両者を混合する場合、その混合比率はどの様な比率でも良いが、好ましくは分子比で20:1ないし1:20、更に好ましくは10:1ないし1:10である。

アニオン性界面活性剤と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との配合量は、両者の合計量で0.001~10%であり、好ましくは0.01~5%である。0.001%未満では、発毛、整毛促進効果の増大が見られず、10%を超えると、皮膚安全性が良くなくなる。

本発明に係わる発毛、整毛促進剤は、ミノキシジルの他に、一般に発毛、整毛促進剤に用いられるサリチル酸やレゾルシン及びヘキサクロロフェンのような殺菌剤や、ニコチン酸、ビタミンE、ビタミンA酸、バントテン酸、エチニールエスト

ラジオール、ヒノキチオール、グリチルレチン酸、ビオチンその他のビタミン類、脂肪酸類、アミノ酸、レチノール、レチニルバルミテートその他のレチノイド類等の薬剤を配合することができる。

又、本発明に係わる発毛、整毛促進剤は、本発明の効果を損なわない範囲内で、医薬品、化粧品に一般に用いられる各種成分、即ち水性成分、粉末成分、油分、上記の構成成分以外の界面活性剤、有機溶媒、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、香料、色剤等を配合することができる。

【発明の効果】

本発明は、ミノキシジルとアニオン性界面活性剤の一種又は二種以上及びノ又はアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することにより、発毛、整毛促進効果が極めて優れた発毛、整毛促進剤である。又、医薬品、化粧品に一般に用いられている成分を使用することで、ゲル、乳液、クリーム、エアゾールその他の外用剤に適するなどの

ような剤形にも応用することができる。

【実施例】

本発明に基づく実施例及び効果を比較例とともに以下に示すが、本発明はこれにより限定されるものではない。

実施例1 ローション

| | |
|-------------------|-------|
| ① ミノキシジル | 2.0 % |
| ② イソプロピルアルコール | 60.0 |
| ③ ドデシル硫酸ナトリウム | 0.08 |
| ④ ドデシルジメチルアミンオキシド | 0.17 |
| ⑤ 精製水 | 残余 |

【製法】

①を④に添加し溶解する。これに、⑤に①、④を添加溶解したものを加え、搅拌混合して均一な透明なローションを得た。

比較例1

| | |
|---------------|-------|
| ① ミノキシジル | 2.0 % |
| ② イソプロピルアルコール | 60.0 |
| ③ 精製水 | 残余 |

【製法】

実施例1に準ずる。

【発毛試験】

実施例1及び比較例1、市販製剤(ミノキシジル2%配合)の発毛試験を、毛周期の休止期にあるC3H/HeNCrマウスを用い、小川らの方法【ノーマル アンド アブノーマル エピダーマル ディファレンティエーション(Normal and Abnormal Epidermal Differentiation)、M.Seiji及びI.A.Bernstein編集、第159~170頁、1982年、東大出版】により試験を行った。すなわち、マウスを1群10匹とし、無塗布、実施例1、比較例1及び市販製剤の4群に分け、バリカン及びシェーバーでマウスの背部を剃毛し、実施例1、比較例1及び市販製剤の試料を1日1回0.1mlずつ塗布した。

各試料の発毛効果はマウス背部の発毛部分を測定して、面積比によって比較した。

【試験結果】

試料塗布10日目までは全群に発毛は認められない。11日目より実施例1の群のマウスの背部が黒味を帯び、生长期毛となり始めた。実施例1の群

では塗布14日目にマウスの約半数が生長剛毛に入り、無塗布、比較例1及び市販製剤の群では、塗布20日目に若干のマウスが生長剛毛に移行した。塗布40日後の、マウス背部の発毛部分の面積比を表-1に示す。

表-1

| 試験試料 | 40日後の発毛部面積比 |
|------|-------------|
| 無塗布 | 10% |
| 実施例1 | 80 |
| 比較例1 | 20 |
| 市販製剤 | 20 |

表-1より明らかなように、毛の発毛に対する効果は、比較例1及び市販製剤の群に比して、実施例1の群で著しい効果があることが認められた。

実施例2 ローション

| | |
|---------------|------|
| ① ミノキシジル | 2.0% |
| ② イソプロピルアルコール | 60.0 |
| ③ ドデシル硫酸ナトリウム | 0.08 |

④ 精製水

[製法]

実施例1に準ずる。

実施例3 ローション

| | |
|-------------------|------|
| ① ミノキシジル | 2.0% |
| ② イソプロピルアルコール | 60.0 |
| ③ ドデシルジメチルアミンオキシド | 0.17 |
| ④ 精製水 | 残余 |

[製法]

実施例1に準ずる。

実施例4 ローション

| | |
|---|------|
| ① ミノキシジル | 2.0% |
| ② ベンジルアルコール | 10.0 |
| ③ エチルアルコール | 55.0 |
| ④ ラウリン酸ナトリウム | 0.07 |
| ⑤ N,N-ジメチル-N-ラウリル-N-カルボキシルメチルアンモニウムベタイン | 0.2 |
| ⑥ 精製水 | 残余 |

[製法]

①を④に添加溶解し、②を加え混合する。これに、③、⑤を⑥に加えて溶解したものを添加しよく混合した。

[効果]

実施例4のローションを、男性型脱毛症及び抜毛の症状を呈する健常人10名(男子、27~50才)に1日1~2回、2~4回ずつ3カ月にわたって適用したところ、表-2のような結果を得た。

(以下余白)

表-2

| 被験者 | 年齢 | 発毛 | 抜毛 |
|-----|----|----|----|
| A | 34 | 有効 | 有効 |
| B | 46 | 有効 | 有効 |
| C | 33 | 有効 | 有効 |
| D | 27 | 有効 | 有効 |
| E | 50 | 無効 | 有効 |
| F | 37 | 有効 | 有効 |
| G | 29 | 有効 | 有効 |
| H | 45 | 無効 | 有効 |
| I | 39 | 有効 | 有効 |
| J | 31 | 有効 | 有効 |

表-2より明らかなように、実施例4のローションは、抜毛に対しては全員に有効であり、発毛に対しても80%という高い有効率を示した。

実施例5 ローション

| | |
|---------------|-------|
| ① ミノキシジル | 10.0% |
| ② ベンジルアルコール | 20.0 |
| ③ イソプロピルアルコール | 55.0 |

| | | | | | | | | | | | |
|------------|---|-------|-----------|-----------------|------|------------|----------------|-------|--|--|--|
| ④ | ドデシル硫酸ナトリウム | 0.05 | ② | ベンジルアルコール | 10.0 | | | | | | |
| ⑤ | ドデシルジメチルアミンオキシド | 0.2 | ③ | エチルアルコール | 50.0 | | | | | | |
| ⑥ | 精製水 | 残余 | ④ | 1, 3-ブチレングリコール | 5.0 | | | | | | |
| 【製法】 | | | | | | | | | | | |
| 実施例4に準じる。 | | | | | | | | | | | |
| 実施例6 ローション | | | | | | | | | | | |
| ① | ミノキシジル | 6.0 % | ⑥ | ドデシル硫酸ナトリウム | 0.6 | | | | | | |
| ② | イソプロピルアルコール | 20.0 | ⑦ | ドデシルリン酸ナトリウム | 0.8 | | | | | | |
| ③ | エチルアルコール | 50.0 | ⑧ | ソジウムラウリルイソチオネート | 0.3 | | | | | | |
| ④ | ジプロピレングリコール | 4.0 | ⑨ | ラウリルジメチルアミンオキシド | 1:15 | | | | | | |
| ⑤ | ポリオキシエチレン(3モル)ラウ リルエーテルサルフェート | 1.4 | ⑩ | 精製水 | 残余 | | | | | | |
| ⑥ | N, N-ジメチル-N-ラウリ ル-N-カルボキシメチルアンモ ニウムベタイン | 1.7 | 【製法】 | | | | | | | | |
| ⑦ | 精製水 | 残余 | 実施例4に準ずる。 | | | | | | | | |
| 【製法】 | | | | | | 実施例8 ローション | | | | | |
| 実施例4に準ずる。 | | | | | | ① | ミノキシジル | 5.0 % | | | |
| 実施例7 ローション | | | | | | ② | ベンジルアルコール | 15.0 | | | |
| ① | ミノキシジル | 1.0 % | ③ | イソプロピルアルコール | 50.0 | ④ | ポリエチレングリコール200 | 5.0 | | | |
| メート | | | | | | ⑤ | 1, 3-ブチレングリコール | 7.0 | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|------|------------------------------|-------|--------------|-----------------------|--------|--|--|--|
| ④ | ソジウム-N-ドデシルサルゴ シネート | 0.56 | ② | ポリオキシエチレン(15モル)オ レイルアルコール | 4.0 | | | | | | |
| ⑤ | 2-ドデシル-1-ヒドロキシエ チル-1-カルボキシメチルイミダ ゾリウムベタイン | 0.7 | ⑩ | 精製水 | 残余 | | | | | | |
| ⑥ | 精製水 | 残余 | 【製法】 | | | | | | | | |
| ④に①、②、③、④、⑤、⑥、⑦を順次添 加し攪拌混合溶解する。これに、⑩に⑧、⑨、⑩を を加え混合溶解したものを添加し、よく攪拌混合 した後、ろ過しヘアトニックを得た。 | | | | | | 実施例10 グル状整毛剤 | | | | | |
| 実施例9 ヘアトニック | | | | | | ① | ミノキシジル | 0.02 % | | | |
| ① | ミノキシジル | 0.1 % | ② | エチニールエストラジオール | 0.002 | ② | ビタミンEアセテート | 0.05 | | | |
| ② | ヒノキチオール | 0.01 | ③ | エチルアルコール | 50.0 | ④ | 1, 3-ブチレングリコール | 4.0 | | | |
| ③ | レチニルバルミテート | 0.1 | ⑤ | グリセリン | 1.0 | ⑤ | α-オレフィンスルホン酸ナト リウム | 0.8 | | | |
| ④ | ビタミンEアセテート | 0.05 | ⑥ | ドデシルジメチルアミンオキシ ド | 1.6 | ⑥ | ポリオキシエチレン硬化ヒマシ | 2.0 | | | |
| ⑤ | ビタミンB6 | 0.1 | ⑦ | | | ⑦ | | | | | |
| ⑥ | イソプロピルアルコール | 10.0 | ⑧ | | | ⑧ | | | | | |
| ⑦ | エチルアルコール | 50.0 | ⑨ | | | ⑨ | | | | | |
| ⑧ | 1, 3-ブチレングリコール | 1.0 | ⑩ | | | ⑩ | | | | | |
| ⑨ | 香料 | 適量 | ⑪ | | | ⑪ | | | | | |
| ⑩ | ラウリン酸ナトリウム | 0.45 | ⑫ | | | ⑫ | | | | | |
| ⑪ | ラウリン酸ジエタノールアミド | 0.20 | ⑬ | | | ⑬ | | | | | |

| | |
|------------------|-----|
| 油(P.O.E. : 60モル) | |
| ⑩ ヒドロキシプロビルセルロース | 1.2 |
| ⑪ カルボキシビニルポリマー | 0.8 |
| ⑫ ジイソプロパノールアミン | 0.3 |
| ⑬ 精製水 | 残余 |

【製法】

⑩に①、②、③、④を加え溶解する。これに⑤を分散させ組成物(A)を調製する。

⑤に⑥を分散させた後、⑦、⑧、⑨を添加しよく混合溶解して組成物(B)を得る。

組成物(A)を搅拌しながら、これに組成物(B)を加え混合する。更に搅拌しながら、⑩を添加してよく混合してゲル状整毛剤を得た。

実施例11 乳液

| | |
|------------------|--------|
| ① ミノキシジル | 0.03 % |
| ② エチルアルコール | 25.0 |
| ③ グリセリン | 5.0 |
| ④ 1, 3-ブチレングリコール | 15.0 |
| ⑤ 流動パラフィン | 3.0 |
| ⑥ セチルアルコール | 0.2 |

| | |
|-----------------|------|
| ⑦ ドデシル硫酸ナトリウム | 1.73 |
| ⑧ ドデシルジメチルアミノキシ | 0.92 |

ド

| | |
|------------------|-----|
| ⑨ カルボキシビニルポリマー | 0.2 |
| ⑩ 香料 | 適量 |
| ⑪ ポリオキシエチレン硬化ヒマシ | 1.0 |

油(P.O.E. : 40モル)

| | |
|-----------------|------|
| ⑫ 防腐剤 | 適量 |
| ⑬ ヘキサメタリン酸ナトリウム | 0.03 |
| ⑭ 水酸化カリウム | 0.03 |

⑬ 精製水

【製法】

⑩に①を添加し溶解する。これを組成物(A)とする。

④の一部に⑤と⑥の一部を添加し50°Cに加温し溶解混合する。これをホモミキサーで搅拌しながら、⑦に⑧、⑨、⑩を加え70°Cに加温して混合溶解したものを徐々に添加しながら乳化する。これを組成物(B)とする。

⑪の残部に⑪、⑫の残部、⑬、⑭、⑮、⑯を加

え溶解した後、これを搅拌しながら、組成物(B)、組成物(A)を順次添加し混合する。更にこれに⑩を添加しホモミキサーで処理した後、冷却し乳液を得た。

実施例12 クリーム

| | |
|-------------------|--------|
| ① ミノキシジル | 0.05 % |
| ② ビタミンEアセテート | 0.05 |
| ③ イソプロビルアルコール | 5.0 |
| ④ エチルアルコール | 20.0 |
| ⑤ 1, 3-ブチレングリコール | 10.0 |
| ⑥ グリセリン | 5.0 |
| ⑦ 流動パラフィン | 1.0 |
| ⑧ ヒマシ油 | 3.5 |
| ⑨ 香料 | 適量 |
| ⑩ ドデシル硫酸ナトリウム | 2.0 |
| ⑪ N, N-ジメチル-N-ラウリ | 0.9 |
| ル-N-カルボキシルメチルアン | |
| モニウムベタイン | |
| ⑫ グリセリンモノ脂肪酸エステル | 1.5 |
| ⑬ 防腐剤 | 適量 |

| | |
|----------------|-----|
| ⑭ 粘土鉱物(ベントナイト) | 0.0 |
| ⑮ 精製水 | 残余 |

【製法】

⑩に①を溶解した後、②を加え混合する。これに、④の一部に⑤、⑥、⑦、⑧を添加して溶解したものに⑩を加えよく混合する。これを組成物(A)とする。

⑩に⑨、⑩、⑪、⑫、⑬を順次添加し、70°Cに加温して溶解混合する。これを組成物(B)とする。

温度を70°Cに保ち、組成物(A)を搅拌しながら組成物(B)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。

これを、あらかじめ⑪の残部に⑩を添加分散しておいたものに搅拌しながら加え、冷却しクリームを得た。

実施例13 エアゾール

| | |
|-----------------|-------|
| ① ミノキシジル | 0.6 % |
| ② エチニールエストラジオール | 0.001 |

| | | |
|---|--------------------------------|------|
| ① | バントテニルエチルエーテル | 0.05 |
| ④ | ベンジルアルコール | 5.0 |
| ⑤ | イソブロヒルアルコール | 20.0 |
| ⑥ | 1, 3-ブチレングリコール | 10.0 |
| ⑦ | ラウリン酸ナトリウム | 1.0 |
| ⑧ | ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(P.O.E. : 60モル) | 1.0 |

| | | |
|---|----------|----|
| ⑨ | 香料 | 適量 |
| ⑩ | エチルアルコール | 残余 |

充填処方

| | | |
|---|---------|--------|
| ⑪ | 原液 | 30.0 % |
| ⑫ | フレオン 12 | 42.0 |
| ⑬ | フレオン 13 | 28.0 |

〔製法〕

⑪に①～⑩を順次加え混合溶解し原液⑪を得る。

原液⑪を処方量充填し、バルブ装着後、ガス⑫、⑬を順次処方量充填しエアゾールを得た。

特許出願人 株式会社 資生堂